

Сравнение подходов к терапии хондропротекторами на основании анализа клинических рекомендаций разных стран

И.В. Самородская^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9320-1503, e-mail: samor2000@yandex.ru

В.И. Степченков², ORCID: 0000-0003-0821-7506, e-mail: vstepchenkov@icloud.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101900, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

В настоящее время при остеоартрите используются многочисленные безрецептурные и рецептурные препараты, а также биологически активные добавки. Значительную долю рынка, по данным DSM, в России составляют хондроитина сульфат, гликозаминогликан-пептидный комплекс и Алфлутоп.

Цель статьи – сравнить клинические рекомендации профессиональных сообществ врачей РФ, стран Европы, Великобритании, США, Канады, Австралии по подходам к терапии хондропротекторами при остеоартрите на примере хондроитина сульфата, гликозаминогликан-пептидного комплекса и Алфлутопа.

Материалы и методы: В анализ включены 11 клинических рекомендаций профессиональных сообществ с 2008 по 2019 г. по тактике ведения пациентов с ОА.

Результаты: гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон) и Алфлутоп рекомендованы Российским научным медицинским обществом терапевтов, но в рекомендациях нескольких российских профессиональных сообществ Алфлутоп не упоминается. В европейских рекомендациях гликозаминогликан-пептидный комплекс и препарат Алфлутоп не рассматриваются. Хондроитина сульфат для уменьшения симптомов ОА рекомендован пятью профессиональными сообществами врачей (два в России, Italian Society for Rheumatology, European League Against Rheumatism, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases). За исключением российских рекомендаций, перечисленные профессиональные сообщества рекомендуют применять хондроитин сульфат только как «препарат фармацевтического качества».

Вывод: целесообразно согласование российских рекомендаций по вопросу применения рассматриваемых препаратов. На уровне зарубежных и российских профессиональных сообществ особого внимания требует анализ данных по применению хондроитин сульфата с учетом качества производства, состава активных веществ и биодоступности, количественного содержания активных веществ и качества субстанций. Необходима систематизация выпускаемых продуктов с отдельной оценкой эффективности зарегистрированных лекарственных средств, биологически активных добавок фармацевтического качества и низкокачественных продуктов с минимальной биодоступностью.

Ключевые слова: остеоартрит, клинические рекомендации, хондроитина сульфат, гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон), Алфлутоп

Для цитирования: Самородская И.В., Степченков В.И. Сравнение подходов к терапии хондропротекторами на основании анализа клинических рекомендаций разных стран. *Медицинский совет.* 2020;(4):153–161. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-153-161.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparison of approaches to chondroprotective therapy based on the analysis of clinical recommendations from different countries

Irina V. Samorodskaya^{1✉}, ORCID: 0000-0001-9320-1503, e-mail: samor2000@yandex.ru

Vladimir I. Stepchenkov², ORCID: 0000-0003-0821-7506, e-mail: vstepchenkov@icloud.com

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Pereulok, Moscow, 1019900, Russia

² RUDN University; 8, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Currently, with osteoarthritis (OA), numerous over-the-counter and prescription drugs are used, as well as biologically active additives (BAA). Significant market share in Russia are: chondroitin sulfate, glycosaminoglycan-peptide complex and Alflutop.

The purpose of the article is to compare the clinical recommendations of the professional communities of doctors of the Russian Federation, countries of Europe, Great Britain, the USA, Canada, Australia on approaches to chondroprotective therapy/SYSAOA for osteoarthritis using the example of chondroitin sulfate, glycosamine glycan-peptide complex and Alflutop.

Materials and methods: The analysis included 11 clinical recommendations (guideline) from 2008 to 2019 on the management of patients with OA.

Results: The glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) and Alflutop were recommended by the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RNMOT), but are not mentioned in the recommendations of several Russian professional communities. In the European recommendations, the glycosaminoglycan-peptide complex and the drug Alflutop are not considered. Chondroitin sulfate to reduce the symptoms of OA is recommended by 5 professional guideline. With the exception of Russian recommendations, the listed professional communities recommend the use of chondroitin sulfate only as a “pharmaceutical quality drug”.

Conclusion: It is advisable to agree on Russian recommendations on the use of the drugs in question. At the level of foreign and Russian professional communities, particular attention is required to analysis of data on the use of chondroitin sulfate, taking into account the quality of production, the composition of active substances and bioavailability, the quantitative content of active substances and the quality of substances. It is necessary to systematize the products with a separate assessment of the effectiveness of registered medicines, biologically active additives of pharmaceutical quality and low-quality products with minimal bioavailability.

Keywords: osteoarthritis, clinical recommendations, chondroitin sulfate, glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon), Alflutop

For citation: Samorodskaya I.V., Stepchenkov V.I. Comparison of approaches to chondroprotective therapy based on the analysis of clinical recommendations from different countries. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):153–161. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-153-161.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при остеоартрите, кроме неспецифических противовоспалительных препаратов (НПВП), используются многочисленные безрецептурные и рецептурные лекарственные средства, биологически активные добавки (БАД). В разных странах существуют разные классификации и термины для характеристики таких препаратов. В РФ часто применяется термин «хондропротекторы». В рекомендациях Ассоциации ревматологов России, так же как и в рекомендациях EULAR, ESCEO, в настоящее время используется термин «симптоматические лекарственные средства замедленного действия» (СЛСЗД, или Symptomatic Slow Acting Drugs for OA – SYADOA) [1–3]. Их доступность и разнообразие широко варьируют от страны к стране. Значительную долю рынка в России составляют Алфлутоп, гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон) и хондроитина сульфат¹ [4].

Согласно Государственному реестру лекарственных средств (2019), в РФ зарегистрированы как лекарственные препараты²:

- 10 торговых наименований хондроитина сульфата (МНН), часть из них в сочетании с глюкозамином.
- 1 торговое наименование «Алфлутоп», без МНН.
- 1 торговое наименование гликозаминогликан-пептидного комплекса (МНН) (Румалон).

Согласно информации, представленной в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) [3]:

- Алфлутоп – биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, полученный путем экстракции с последующей депротеинизацией и делипидизацией. Концентрат содержит мукополисахариды (хондроитин сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы кальция, натрия, магния, железа, меди и цинка (рег. удостоверение П №012210/01);
- Румалон (гликозаминогликан-пептидный комплекс) – комбинированный препарат животного происхождения, содержит гликозаминогликан-пептидный комплекс (рег. номер Р №001330/01).

На фармакологическом сайте Drugs.com (США), который предоставляет информацию о лекарственных препаратах, отпускаемых по рецепту, безрецептурных лекарствах и натуральных продуктах (БАД), данных о Румалоне и Алфлутопе нет.

В отношении хондроитина сульфата информация значительно отличается. Так, согласно ГРЛС³, инструкции к 10 зарегистрированным наименованиям лекарственных препаратов, содержащих хондроитина сульфат, включают разную информацию как по активно действующему веществу (субстанция), так и по составу вспомогательных веществ. На сайте Drugs.com указано, что хондроитина сульфат является биодобавкой, средством альтернативной медицины и зарегистрирован во многих странах мира (Европы, Южной Америки, Японии, Мексики, Австралии, России). В рекомендациях RACGP-2018 и ESCEO-2019 указано, что хондроитина сульфат представляет собой высокомолекулярный длинноцепочечный полимер из повторяющихся звеньев хондроитина-4, -6 сульфата (ковалентное связывание), полученный с помощью процессов экстракции из бычьего (коровьего) или акульего хряща [3, 5].

Отмечается, что на рынке доступны многочисленные составы в виде как рецептурных препаратов, так и БАД.

Целью статьи являлось сравнение клинических рекомендаций профессиональных сообществ врачей РФ, стран Европы, Великобритании, США, Канады, Австралии по подходам к терапии хондропротекторами при ОА на примере хондроитина сульфата, гликозаминогликан-пептидного комплекса и Алфлутопа.

Материалы и методы: в анализ были включены клинические рекомендации, опубликованные за период с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2019 г. В том случае, если за указанный период было опубликовано несколько рекомендаций одного и того же профессионального сообщества врачей, рассматривалась последняя версия, чтобы избежать устаревших или частично совпадающих рекомендаций. Поиск публикаций на английском языке осуществлялся в базе данных «Medline» (Medical Literature Analysis and Retrieval System), базе данных Национальной

¹ https://dsm.ru/docs/analytics/may_2019_pharmacy_analysis.pdf. Accessed: 4.01.2020.

² <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 20.12.2019.

³ <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 20.12.2019.

медицинской библиотеки США – US National Library of Medicine National Institutes of Health (<http://www.nlm.nih.gov>), Кокрановской библиотеке (www.cochrane.ru), базе данных Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании – The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>), Agency for Health care Research & Quality Guidelines Clearing house. Поиск клинических рекомендаций на русском языке осуществлялся через информационно-аналитический портал «Научная электронная библиотека» (<https://elibrary.ru/>), на сайтах МЗ РФ (http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.html) и Ассоциации ревматологов России (<https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>).

Кроме того, просматривалась библиография рекомендаций для поиска по дополнительным ссылкам.

По ключевым словам «остеоартрит», «клинические рекомендации» (guideline, recommendation management) были выявлены 40 источников данных, которые просма-

тривались на наличие в них информации/рекомендаций по применению хондроитина сульфата (Chondroitin sulfate), гликозаминогликан-пептидного комплекса (Glicosaminoglycane-peptide complex) или Алфлутопа (Alflutop). Не рассматривались рекомендации, относящиеся к комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата.

Из анализа были исключены рекомендации, в которых не рассматривалось ни одно из перечисленных наименований препаратов/биодобавок. Например, в рекомендациях азиатского консенсуса не рассматривались БАД и фармакологические препараты с тремя вышеперечисленными наименованиями [6]. Всего в анализ включено 11 рекомендаций, из них три на русском языке [1–3, 5, 7–13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. представлены общие данные по рассмотренным рекомендациям.

- **Таблица.** Рекомендации по применению хондроитина сульфата, гликозаминогликан-пептидного комплекса и Алфлутопа
- **Table.** Recommendations for use of chondroitin sulfate, glycosaminoglycan-peptide complex and Alflutop

	Кем разработаны рекомендации, год,	Локализация ОА	Форма выпуска	Рекомендации, хондроитина сульфат	Рекомендации, ГПК	Рекомендации, Алфлутоп
1	Ассоциация ревматологов России, 2016	Любая	Препарат	Рекомендуется	0	0
2	Российское научное медицинское общество терапевтов, 2016	Любая	Препарат	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
3	Междисциплинарные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации ревматологов России, Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи, РОО «Амбулаторный врач», 2016	Любая	Препарат	Рекомендуется	Рекомендуется	0
4	American College of Rheumatology (ACR), 2012 (США)	Коленные, тазобедренные, суставы кистей	Биодобавки	Не рекомендуется	0	0
5	Italian Society for Rheumatology (SIR), 2013 (Италия)	Кисти рук	Препарат	Рекомендуется	0	0
6	Practice guidelines for pharmacists: The management of osteoarthritis, 2017(Канада)	Любая	Биодобавки	Не рекомендуется	0	0
7	The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), 2018 (Австралия)	Коленные, тазобедренные	Биодобавки	Не рекомендуется	0	0
8	European League Against Rheumatism (EULAR) (страны Европы), 2018	Кисти рук	Рецептурный хондроитин	Рекомендуется	0	0
9	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), 2019 (страны Европы)	Коленные	Рецептурный хондроитин, который следует отличать от низкокачественных безрецептурных продуктов	Рекомендуется	0	0
10	Osteoarthritis Research Society International (OARSI), 2019	Коленные, тазобедренные, полиартрит	Биодобавки	Не рекомендуется	0	0
11	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Великобритания, 2019	Любая	Биодобавки (как препарат в Великобритании не зарегистрирован)	Не рекомендуется	0	0

0 – Препарат не рассматривался экспертами и в рекомендациях не упоминается.

Ассоциация ревматологов России рекомендует всем больным сразу после установления диагноза первичного ОА назначать симптоматические лекарственные средства замедленного действия (СЛСЗД) (уровень убедительности рекомендаций А-В, уровень достоверности доказательств 1b) [1]. Рабочая группа отмечает, что симптоматический эффект от их применения развивается через 8–12 недель после начала приема, для структурно-модифицирующего действия препаратов продолжительность лечения должна составлять не менее 2 лет. Назначать препараты, содержащие хондроитина сульфат, рекомендуется для уменьшения боли и улучшения функции суставов (по 500 мг 2 раза в сутки, длительно, курсы повторяют 2–3 раза в год). Опираясь на результаты исследований, эксперты отмечают, что препараты хондроитина сульфата имеют высокий профиль безопасности, обладают умеренным анальгетическим, возможным структурно-модифицирующим действием (замедление сужения суставной щели) при ОА коленных суставов и мелких суставов кистей (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1a).

Российское научное медицинское общество терапевтов рекомендует применение хондроитина сульфата [7]. Рекомендация основана на опросе специалистов (по данным составителей в создании рекомендаций принимало участие 100 экспертов). Все три препарата рассматривались как дополнение к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Эксперты, участвующие в опросе, оценили эффект хондроитина сульфата в среднем на 1,3 балла при ОА без коморбидности; 1,5 балла – при сочетании ОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 0,9 балла – при сочетании ОА с сахарным диабетом 2-го типа. Согласно описанной в рекомендациях методике, величина в баллах обозначает: 0 – не снижает дозу НПВП; 1 – снижает дозу НПВП на треть от стартовой, 2 – на 50% от стартовой. В качестве дополнительных препаратов для фармакотерапии ОА рекомендуется гликозаминогликан-пептидный комплекс. Далее цитата: «один из наиболее изученных препаратов как в многочисленных экспериментальных, так и в многолетних международных и российских плацебо-контролируемых клинических исследованиях». Однако ссылок на исследования не приведено. Аналогичным образом сделано заключение для Алфлутопа: «Эффективность и безопасность препарата подтверждены в ряде клинических исследований» – при отсутствии ссылок на исследования. Оценка мнения экспертов не приведена. В междисциплинарных рекомендациях данных об Алфлутопе нет [8].

ESCEO обновило в 2019 г. рекомендации по тактике ведения пациентов с остеоартритом коленных суставов в свете последних данных (с 2014 по 2018 г.) об эффективности и безопасности [3]. Представленный в рекомендациях алгоритм, по мнению экспертов, является практическим руководством для врачей и может применяться как в странах Европы, так и на международном уровне. Рабочая группа ESCEO настоятельно рекомендует использовать хондроитина сульфат только фармацевтического

качества в качестве первого шага долгосрочной базисной терапии и в качестве альтернативы рецептурного патентованного кристаллического глюкозамина сульфата.

По мнению экспертов ESCEO, только хондроитина сульфат фармацевтического качества оценивался по чистоте, количественным и физико-химическим параметрам, а его эффективность подтверждена в клинических исследованиях.

Рекомендация по применению хондроитина сульфата фармацевтического качества маркирована как «сильная» (>75% экспертов высказались в пользу «сильной» рекомендации и 19% высказали мнение, что такая рекомендация должна быть маркирована как «слабая», никто из экспертов не проголосовал на формулировку «рекомендовано не применять»).

Согласно данным, представленным в рекомендациях, величина эффекта для снижения боли при применении хондроитина-4, -6 сульфата в исследованиях варьирует. Изучив данные исследования CONCEPT, проведенного в полном соответствии с рекомендациями EMA-2015 по клиническим исследованиям при ОА (CPMP/EWP/784/97 Rev. 1), эксперты установили, что хондроитина сульфат (в дозировке 800 мг/сут) и целекоксиб (200 мг/сут) обладают более выраженным, чем у плацебо, анальгезирующим эффектом и влиянием на индекс Лекена. В то же время различий в эффективности (уменьшение симптомов) между фармацевтическим хондроитином-4, -6 сульфатом и целекоксибом не выявлено. В рассмотренном экспертами метаанализе показано, что хондроитина сульфат обеспечивает умеренное снижение боли, улучшение функции коленного сустава, положительное влияние на структуру сустава по данным магнитно-резонансной томографии. Со ссылкой на анализируемые исследования указывается, что хондроитина сульфат в дозе до 1 200 мг в день не имеет повышенного риска возникновения неблагоприятных эффектов по сравнению с плацебо. Эксперты считают, что такое лечение является экономически эффективным по сравнению с плацебо в течение до 24 месяцев.

Таким образом, среди всех доступных на рынке продуктов, ESCEO отдает предпочтение хондроитина сульфату фармацевтического качества, для которого имеется доказательная база. В будущем ESCEO рекомендует, чтобы «биологические аналоги» рассматривались в соответствии с руководствами Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA) на основании соответствующих рекомендаций (EMA/CHMP/BMWP/42,832/05 Rev. 1; 2014), т. е. должны быть представлены данные, демонстрирующие сопоставимость с эталонным лекарственным средством, соответствующие физико-химические и биологические тесты *in vitro*, результаты наблюдательных и клинических исследований.

Рекомендации Американского общества ревматологов сформулированы следующим образом: «мы условно рекомендуем не использовать хондроитин сульфат у пациентов с ОА» [9]. По фармакологическому лечению ОА коленных и тазобедренных суставов не было сделано никаких сильных рекомендаций. Такое мнение экспертов

основано на результатах исследований и двух мета-анализах, проведенных до 2008 г., которые продемонстрировали значительную неоднородность по величине эффекта на фоне того, что в США отсутствуют препараты хондроитина сульфата фармацевтического качества, одобренные FDA, а рынок представлен пищевыми добавками различного состава и уровня качества. Хондроитина сульфат не упоминается в разделе, посвященном лечению ОА суставов кистей.

Следует отметить, что в 2017-м Агентство по здравоохранению и качеству исследований (США) провело систематический поиск и анализ результатов исследований по оценке методов лечения ОА коленных суставов. Эксперты пришли к выводу, что хондроитина сульфат уменьшает боль в среднесрочной перспективе, без долгосрочного эффекта на характер боли или функции суставов [14]. Выводы подтверждены в аналитическом обзоре от 2018 г. [15]. Но обновления рекомендаций от 2012 г. на момент подготовки данного обзора не было.

В рекомендациях итальянского общества ревматологов по лечению ОА кистей хондроитина сульфат рассматривается как один из «продуктов» группы «SYSADOA» и указывается, что «продукты», входящие в данную группу, могут оказывать симптоматический эффект в сочетании с низкой токсичностью, но размеры эффекта невелики, не определены точные характеристики пациентов, которые получают от лечения пользу, фармакоэкономические преимущества не установлены [10]. Рекомендации промаркированы как уровень доказательств Ib (со ссылкой на РКИ от 2011 г., в котором использовался рецептурный препарат хондроитина сульфата в дозировке 800 мг/сут). Сила рекомендаций оценивалась по визуально-аналоговой шкале от 0 до 100. Экспертам было предложено учитывать как фактические данные (эффективность, безопасность и экономическая эффективность), так и клинический опыт (доступность, приемлемость и переносимость). В результате эксперты оценили эффект хондроитина сульфата на 75 баллов, 95% ДИ 65–79.

Согласно рекомендациям канадских специалистов добавки с хондроитином не следует назначать при остеоартрите (уровень достоверности: систематические обзоры и метаанализ РКИ; качество доказательств: хорошее) [11]. Однако в рекомендациях указано, что, если пациент настаивает (выражает пожелание дополнить лечение) на применении БАД на основе глюкозамина и хондроитина, не следует этому препятствовать, но рекомендуется зарегистрировать дату начала терапии. Если через 3 месяца применения не наблюдается улучшения симптомов, лечение следует прекратить (уровень доказательности: экспертный консенсус. Качество доказательств: нет доступных данных о длительно продолжающемся применении хондроитина сульфата). Отмечается, что хондроитина сульфат, как правило, безопасен, хотя может усиливать антикоагулянтный эффект варфарина. Поэтому эксперты рекомендуют по возможности избегать сочетанного приема хондроитина сульфата с варфарином; в противном случае пациентам при первичном назначении потребуются

более частое наблюдение за международным нормированным соотношением (МНО).

В рекомендациях EULAR-2018 указано, что хондроитина сульфат может быть использован у пациентов с ОА кистей рук для облегчения симптомов и улучшения функции суставов [2]. Рекомендации основаны на уровне доказательности 1b, уровне убедительности рекомендаций А и уровне согласия (в баллах) между экспертами в формировании данной рекомендации — $7,3 \pm 2,7$ (оценка менее 10 свидетельствует о неполном согласии экспертов с данной рекомендацией). Уровень доказательности определен на основании одного клинического исследования (162 пациента), согласно которому через 6 месяцев выявлено преимущество хондроитина сульфата (в суточной дозе 800 мг per os) над плацебо в уменьшении боли при ОА кистей (различие по шкале ВАШ 8,7 мм; $p = 0,016$), улучшении функции (различие в баллах по шкале FHOA 2,14; $p = 0,008$). В исследовании применяли рецептурный препарат хондросульф (Chondrosulf; IBSA) на основе высокоочищенного хондроитина-4, -6 сульфата в концентрации не менее 95%. В то же время эксперты считают, что в настоящее время на европейском рынке нет лекарственных препаратов, обладающих влиянием на течение заболевания, и поэтому имеющиеся продукты не следует пропагандировать как обладающие свойствами замедлять прогрессирование болезни [2].

Эксперты RACGP (Австралия, 2018) приняли решение об «условной рекомендации против применения» БАД на основе хондроитина для лечения ОА коленных и/или тазобедренных суставов (доказательства эффективности очень низкого качества для ОА коленных и низкого качества для тазобедренных суставов) [5]. Рабочая группа отметила, что большие исследования, финансируемые государством, не продемонстрировали эффекта по сравнению с плацебо, а небольшие исследования, спонсированные производителями и продемонстрировавшие положительные результаты, были низкого качества. В то же время в метаанализе 16 исследований наблюдалось клинически и статистически значимое снижение боли при приеме хондроитина сульфата по сравнению с плацебо и улучшение функции в краткосрочной перспективе (до трех месяцев), которое уменьшалось до клинически незначимого через 6–12 месяцев, и через 24 месяца никакого эффекта не выявлено. Во всех исследованиях риск побочных эффектов был сопоставим с плацебо. Обсуждение происходило в контексте затрат, связанных с использованием БАД, и конкурирующих приоритетов в лечении. Эксперты высказали опасения, что применение БАД может оказаться более привлекательным для пациентов по сравнению с более эффективными вмешательствами на фоне возможного влияния прямого маркетинга производителей БАД. В то же время эксперты указали, что, если пациент принимает хондроитин и чувствует заметное уменьшение симптомов, не стоит препятствовать его использованию, т. к. даже если имеет место эффект плацебо, то он тоже может быть важен. Обычная доза составляет 800–1200 мг в день в виде таблетки, капсулы или порошка. В настоящее время хондроитина

сульфат является одним из широко используемых в Австралии безрецептурных продуктов (nutraceutical products).

В рекомендациях OARSI-2019 хондроитина сульфат рассматривался в качестве «нутрицевтического препарата» (БАД), и эксперты выступили против того, чтобы рекомендовать (уровень рекомендаций 4А, 75% экспертов против применения) его для лечения ОА коленных, тазобедренных суставов или при множественном ОА (из-за низкого качества доказательств) [12].

Эксперты NICE-2017 (с обновлениями 2019 г.) рассмотрели возможность применения хондроитина сульфата для лечения остеоартрита на основании анализа 43 исследований (общее число пациентов 9 110, большинство с остеоартритом коленного сустава), в которых хондроитина сульфат сравнивался с плацебо или другими «продуктами» в контрольных группах пациентов [13]. В исследованиях с наблюдением как менее, так и более 6 месяцев хондроитина сульфат ассоциировался со значительным снижением боли по сравнению с плацебо. Однако эксперты оценили качество доказательств, полученное в исследованиях, как низкое, а при проведении метаанализа наблюдалась высокая гетерогенность. После рассмотрения всех данных (в т. ч. исследования CONCEPT) эксперты сочли целесообразным сформулировать рекомендации врачам следующим образом: несмотря на то что хондроитина сульфат может облегчать боль, не следует предлагать его для лечения ОА, т. к. имеющаяся доказательная база ограничена и неопределенна. Кроме того, в настоящее время препараты хондроитина сульфат рецептурного качества не лицензированы в Великобритании, а препараты, отпускаемые без рецепта, не всегда оцениваются с точки зрения их состава и эффекта.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При обобщении данных становится очевидным, что биоактивный концентрат Алфлутоп и гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон) присутствуют только в рекомендациях, одобренных Российским обществом терапевтов [7]. Следует обратить внимание на качественную составляющую сбора доказательств. В рекомендациях, в частности, говорится: «...доказано, что препарат (Алфлутоп) обладает симптоматическим, противовоспалительным и структурно-модифицирующим эффектами». Однако никаких ссылок на исследования не указано. Фактически то же самое написано и о Румалоне. Возможно, именно поэтому в рекомендациях общества ревматологов Алфлутоп и Румалон не упоминаются. В базе данных PubMed последняя зарегистрированная публикация о Румалоне относится к 2001 г., публикаций по Алфлутопу не зарегистрировано. В российской базе данных eLibrary (на декабрь 2019 г.) зарегистрировано 7 публикаций, посвященных Румалону и 128 – Алфлутопу. Учитывая, что в данной статье не предполагалось оценивать эффект препаратов на основании публикаций о результатах отдельных исследований, соответственно,

содержание статей, размещенных в базе данных eLibrary, не обсуждается. Таким образом, возможно, потребуются повторный анализ опубликованных исследований и рассмотрение вопроса о целесообразности применения Алфлутопа и Румалона при ОА.

Хондроитина сульфат, согласно базе данных PubMed, представлен в более 18 тыс. публикаций, в т. ч. более 400 за 2019 г. В российской базе данных eLibrary зарегистрировано 467 публикаций, посвященных применению хондроитина сульфата.

Наиболее трудоемкой представляется задача сегментации и группировки данных исследований для отдельной оценки эффективности и безопасности зарегистрированных лекарственных средств, БАД фармацевтического качества и биодобавок, произведенных без соблюдения стандартов GMP или на основе субстанций нефармацевтического (пищевого) качества. Следует отметить, что в производстве используются три сорта сырья: фармацевтическое сырье – соответствует фармацевтическим стандартам, пищевое сырье – стандартам, установленным для потребления человеком, кормовая категория – стандартам, установленным для потребления животными. Отсутствие систематизации, а порой и информации о статусе препаратов объясняет, почему при анализе результатов исследований экспертами разных стран получены столь разнородные данные.

Так, судя по информации, представленной на сайте Drugs.com (США), неясно, как именно зарегистрирован хондроитина сульфат в ряде стран: как лекарственный препарат или как биодобавка. Именно поэтому целесообразно обратить внимание на само понятие «препарат фармацевтического качества». Так, в ESCO-2019 подчеркивается, что это препарат, соответствующий требованиям руководства Европейского лекарственного агентства (EMA) – EMEA/CMP/BWP/42,832/05 Rev. 1; 2014). Для него должны быть представлены данные, демонстрирующие сопоставимость с эталонным лекарственным средством на основании физико-химических и биологических тестов *in vitro*, наблюдательных программ и клинических исследований. EMA определяет Pharmaceutical Quality Systems (Система фармацевтического качества) как «высокое качество каждой произведенной единицы» и «удовлетворение потребностей клиентов» [16]. По данным FDA (США), фармацевтическое качество является основой, которая позволяет пациентам и потребителям быть уверенными в безопасности и эффективности своих лекарств⁴. Продукты фармацевтического качества производятся только на предприятиях, которые следуют протоколу cGMP (Certified Good Manufacturing Practices), гарантирующему качество и чистоту продукта. Стандарт распространяется на все категории ЛС и прописывает общие требования к их изготовлению и контролю качества, а также конкретные требования к производству активных фармацевтических субстанций и отдельных видов лекарственных препаратов. Надо заметить, что GMP – это не

⁴ <https://www.fda.gov/development-approval-process-drugs/pharmaceutical-quality-resources>. Accessed: 12.02.2020.

добровольный, а обязательный набор правил, поэтому он подлежит проверке государством.

В Российской Федерации все проанализированные в обзоре препараты: 10 наименований хондроитина сульфата, гликозаминогликан-пептидный комплекс и не имеющий МНН препарат Алфлутоп – зарегистрированы как лекарственные препараты. Учитывая сказанное, было бы целесообразно оценить, являются ли все перечисленные лекарственные средства препаратами фармацевтического качества или их полноценными аналогами по качественному и количественному составу, безопасности, а также с позиции нормативной документации и регуляторных органов.

Вероятно, разные подходы стран к регистрации и требованиям к лекарственным препаратам обуславливают в последующем различия в рекомендациях по применению тех или иных препаратов. Эксперты Великобритании считают, что они не могут рекомендовать препараты, которые не оцениваются с точки зрения их эффективности и чистоты. И поскольку хондроитин сульфат как препарат фармацевтического качества в Великобритании не лицензирован, в рекомендациях присутствует «промежуточная позиция»: отмечены доказательства эффективности хондроитина сульфата, полученные в исследовании, но информация о нем размещена в разделе «Nutritional supplements and herbal remedies» [13]. В рекомендациях ESCO-2019 подчеркивается, что на рынке многих стран сегодня доступны многочисленные «продукты», включающие в себя хондроитин сульфат, и эти «продукты» могут быть как препаратами фармацевтического качества, так и низкокачественными пищевыми добавками. Поэтому рекомендации по применению препаратов должны основываться только на подтвержденных доказательных данных, которые относятся только к «фармацевтическому рецептурному препарату».

Эксперты на примере хондроитина сульфата подчеркивают, что «продукты», доступные в качестве пищевых добавок, не всегда проходят строгий контроль качества фармацевтических препаратов. Это подтверждают результаты исследования Restaino O.F. et al., в котором проведен анализ 25 пищевых добавок из 8 европейских стран и 2 фармацевтических препаратов [17]. Анализ выполнен с применением методов высокоэффективной анионообменной хроматографии с импульсным амперометрическим детектированием, эксклюзионной хроматографии с тройным детектированием, капиллярного электрофореза, моно- и двумерной ЯМР. Кроме того, биологическую активность оценивали *in vitro* на моделях первичных клеток синовиоцитов и хондроцитов человека. В исследовании показано, что 19 из 25 образцов показали более низкое содержание хондроитина сульфата, чем заявленное (до -60,3%). Смесь хондроитина сульфата животного происхождения с молекулами разной массы была определена более чем в 32% образцов. Только 1 из 5 биологически отобранных образцов обладает эффективным действием *in vitro*, практически сопоставимым с фармацевтическими препаратами.

Фактически аналогичные результаты представлены в другом исследовании. Stellavato A. et al. сравнили 10 различных пищевых добавок (все содержали, кроме хондроитина сульфата, глюкозамин) из разных европейских стран с двумя фармацевтическими препаратами, используя новые подходы и биохимические клеточные анализы [18]. Оценивались чистота, титр и происхождение хондроитина сульфата, проведены тесты *in vitro* с использованием одинаковой конечной концентрации на первичных хондроцитах и синовиоцитах с точки зрения (i) жизнеспособности клеток, (ii) активации NF-κB-опосредованного пути воспаления, (iii) олигомерного матричного белка хряща (COMP-2), продукции IL-6 и IL-8. Содержание хондроитина сульфата было ниже заявленного в 9 из 10 образцов БАД. Цитотоксичность выявлена в 7 из 10 образцов БАД, тогда как фармакологические «продукты» сохранили жизнеспособность и уменьшили NF-κB, COMP-2 и секретируемые воспалительные цитокины. Продукты фармацевтического качества продемонстрировали свойства, противодействующие воспалению и улучшающие физиологическое состояние хондроцитов и синовиоцитов человека.

Большинство БАД было цитотоксично при испытанных концентрациях, и только 3/10 из них показали сходство с фармакологическими продуктами *in vitro*. В 2019 г. Germain Honvo et al. повторно обобщили исследования по эффективности и безопасности хондроитина сульфата при ОА коленных суставов [19]. Основываясь на результатах методологически корректных исследований с низким риском предвзятости, авторы пришли к выводу, что только хондроитин сульфат фармацевтического качества может рассматриваться как препарат для лечения ОА, и подчеркивают, что полученные данные нельзя экстраполировать на другие препараты.

Обращает внимание, что в России на настоящий момент опубликованы 3 варианта рекомендаций, которые по некоторым позициям отличаются между собой, что безусловно затрудняет работу практических врачей. Вероятно, следует обсудить правила публикации (размещения в интернете) российских рекомендаций (авторских, консенсусных, от имени профессиональных сообществ врачей или созданных на основании Приказа Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 № 54588). Так, например, в названии статьи Алексеевой Л.И. и Наумова А.В. указано, что это клинические рекомендации, но не указано названия профессиональных сообществ [8]. Поэтому возникает вопрос: это авторские рекомендации или рекомендации профессиональных сообществ врачей? В тексте отмечено, что в обсуждении консенсуса приняли участие более 100 экспертов из всех федеральных округов РФ. Более внимательно при подготовке рекомендаций следует также относиться и к ссылкам на исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая довольно противоречивые рекомендации различных профессиональных сообществ в отношении гликозаминогликан-пептидного комплекса, хондроитина сульфата и Алфлутоба, целесообразно повторное рассмотрение вопроса формулирования рекомендаций их применения при ОА.

Вероятно, требуют согласования следующие вопросы:

- а) все ли зарегистрированные в России лекарственные препараты, содержащие хондроитина сульфат, являются «препаратами фармацевтического качества», соответствующими требованиям, указанным в ЕССЕО;
- б) следует ли рекомендовать все «продукты» с содержанием хондроитина сульфата, гликозаминогликан-пептидный комплекс и Алфлутоб для лечения, или стоит

отказаться от применения препаратов/продуктов/БАД, которые не соответствуют критериям «препарата фармацевтического качества»;

- в) по каким критериям следует разделить «препараты и БАД фармацевтического качества» и «продукты нефармацевтического качества», какие исследования следует провести для этого.

Кроме того, возможно, следует рассмотреть также позицию азиатского консенсуса [6]: «оптимальное лечение боли при ОА в конечном итоге должно быть индивидуальным для каждого пациента». И в этом контексте сформулировать рекомендации по применению (или отказа от применения) препаратов и БАД без доказательной базы эффективности.



Поступила / Received 05.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2020

Принята в печать / Accepted 25.02.2020

Список литературы

1. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А. (рабочая группа) *Остеоартроз: клинические рекомендации*. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»; 2016. Режим доступа: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Osteoartroz.pdf>.
2. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk E. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
3. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
4. Сидорова И. Обзор рынка хондропротекторов по итогам I полугодия 2013 года. *Ремедиум*. 2013;(9):39–43. Режим доступа: https://www.remedium.ru/state/na-zashchite-sustavov/?PAGEN_4=3.
5. The Royal Australian College of General Practitioners. *Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis*. 2nd ed. East Melbourne, Vic: RACGP; 2018. Available at: <https://www.racgp.org.au/FSDEDEV/media/documents/Clinical%20Resources/Guidelines/Joint%20replacement/Guideline-for-the-management-of-knee-and-hip-OA-2nd-edition.pdf>.
6. Yabuki S., Ip A.K.K., Tam C.K., Murakami T., Ushida T., Wang J.H., Shin H.K., Sun W.Z., Williamson O.D. Evidence-Based Recommendations on the Pharmacological Management of Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain: An Asian Consensus. *Asian J Anesthesiol*. 2019;57(2):37–54. doi: 10.6859/aja.201906_57(2).0003.
7. Наумов А.В., Алексеева Л.И. Российское научное медицинское общество терапевтов. *Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации*. М.; 2016. 40 с. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.
8. Алексеева Л.И., Наумов А.В. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации). *Доктор.Ру*. 2017;5(134):51–69. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/archive/kardiologiya/doktor-ru-5-134-2017-kardiologiya-terapiya/> (дата обращения: 4.01.2020).
9. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T., et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–474. doi: 10.1002/acr.21596.
10. Manara M., Bortoluzzi A., Favero M., Prevete I., Scirè C.A., Bagnato G. et al. Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Italian Society for Rheumatology. Reumatismo*. 2013;65(4):167–185. doi: 10.4081/reumatismo.2013.167.
11. Kielly J., Davis E.M., Marra C. Practice guidelines for pharmacists: The management of osteoarthritis. *Can Pharm J (Ott)*. 2017;150(3):156–168. doi: 10.1177/1715163517702168.
12. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
13. NICE. *Osteoarthritis: Care and management in adults*. London: National Clinical Guideline Centre; 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG177>.
14. Newberry S.J., FitzGerald J., SooHoo N.F., Booth M., et al. *Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Report No.: 17-EHC011-EF. doi: 10.23970/AHRQEPCCER190.
15. Lin K.W. Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2018;98(9):603–606. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2018/1101/p603.html>.
16. Haddad Gh., Baseman H.S., Calvaresi D., Lamb L. et al. *Quality Risk Manager for Manufacturing Systems*. Technical Report No 54-5. Parenteral Drug Association; 2017. Available at: https://store.pda.org/TableOfContents/TR54-5_TOC.pdf.
17. Restaino O.F., Finamore R., Stellavato A., Diana P. et al. European chondroitin sulfate and glucosamine food supplements: A systematic quality and quantity assessment compared to pharmaceuticals. *Carbohydr Polym*. 2019;15(22):114–984. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.114984.
18. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V., Finamore R. et al. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther*. 2019;36(11):3221–3237. doi: 10.1007/s12325-019-01064-8.
19. Honvo G., Bruyère O., Reginster J.-Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(8):1163–1167. doi: 10.1007/s40520-019-01253-z.

References

1. Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A. (Work Team). *Osteoarthrosis: clinical guidelines*. All-Russian Public Organization "Association of Rheumatologists of Russia"; 2016. (In Russ.) Available at: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/06/Osteoartroz.pdf>.
2. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk E., et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
3. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
4. Sidorova I. Chondroprotective market overview for the first half of 2013. *Remedium*. 2013;(9):39–43. (In Russ.) Available at: https://www.remedium.ru/state/na-zashchite-sustavov/?PAGEN_4=3.
5. The Royal Australian College of General Practitioners. *Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis*. 2nd ed. East Melbourne, Vic: RACGP; 2018. Available at: <https://www.racgp.org.au/FSDEDEV/media/documents/Clinical%20Resources/Guidelines/Joint%20replacement/Guideline-for-the-management-of-knee-and-hip-OA-2nd-edition.pdf>.
6. Yabuki S., Ip A.K.K., Tam C.K., Murakami T., Ushida T., Wang J.H., Shin H.K., Sun W.Z., Williamson O.D. Evidence-Based Recommendations on the Pharmacological Management of Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain: An Asian Consensus. *Asian J Anesthesiol*. 2019;57(2):37–54. doi: 10.6859/aja.201906_57(2).0003.

7. Naumov A.V., Alekseeva L.I. Russian Scientific Medical Society of Therapists. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice: clinical guidelines*. Moscow; 2016. 40 p. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.
8. Alekseeva L.I., Naumov A.V. Management of osteoarthritis with comorbidity in general medical practice (clinical guidelines). *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2017;5(134):51–69. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/archive/kardiologiya/doktor-ru-5-134-2017-kardiologiya-terapiya/>.
9. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T., et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–474. doi: 10.1002/acr.21596.
10. Manara M., Bortoluzzi A., Favero M., Prevete I., Scirè C.A., Bagnato G. et al. Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Italian Society for Rheumatology. Reumatismo*. 2013;65(4):167–185. doi: 10.4081/reumatismo.2013.167.
11. Kielly J., Davis E.M., Marra C. Practice guidelines for pharmacists: The management of osteoarthritis. *Can Pharm J (Ott)*. 2017;150(3):156–168. doi: 10.1177/1715163517702168.
12. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
13. NICE. *Osteoarthritis: Care and management in adults*. London: National Clinical Guideline Centre; 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG177>.
14. Newberry S.J., FitzGerald J., SooHoo N.F., Booth M., et al. *Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Report No.: 17-EHC011-EF. doi: 10.23970/AHRQEPCCER190.
15. Lin K.W. Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2018;98(9):603–606. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2018/1101/p603.html>.
16. Haddad Gh., Baseman H.S., Calvaresi D., Lamb L. et al. *Quality Risk Manager for Manufacturing Systems*. Technical Report No 54-5. Parenteral Drug Association; 2017. Available at: https://store.pda.org/TableOfContents/TR54-5_TOC.pdf.
17. Restaino O.F., Finamore R., Stellavato A., Diana P. et al. European chondroitin sulfate and glucosamine food supplements: A systematic quality and quantity assessment compared to pharmaceuticals. *Carbohydr Polym*. 2019;15(222):114–984. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.114984.
18. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V., Finamore R. et al. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther*. 2019;36(11):3221–3237. doi: 10.1007/s12325-019-01064-8.
19. Honvo G., Bruyère O., Reginster J.-Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(8):1163–1167. doi: 10.1007/s40520-019-01253-z.

Информация об авторах:

Самородская Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101900, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; e-mail: samor2000@yandex.ru

Степченков Владимир Иванович, магистрант направления «Промышленная фармация», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: vstepchenkov@icloud.com

Information about the authors:

Irina V. Samorodskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy Pereulok, Moscow, 101900, Russia; e-mail: samor2000@yandex.ru

Vladimir I. Stepchenkov, Undergraduate in Industrial Pharmacy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia” (RUDN University); 8, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: vstepchenkov@icloud.com